Aus dem Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-St.-Georg, I. med. Abt.
(Direktor: Prof. Dr. C. Hegler).

Die Brauchbarkeit der Hanganatziu-Deicherschen Reaktion für die Diagnose des Pfeifferschen Drüsenfiebers

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

KARL-HEINZ LUDEWIGS
aus Hamburg

Hamburg 1937

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hegler
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Weitz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

MEINER FRAU GEWIDMET!

Wohl selten ist eine Krankheit so umstritten gewesen wie das Pfeiffersche Drüsenfieber. Das mag nach Glanzmann daher kommen, daß das Drüsenfieber sich in einer tollen Maskerade gefällt; es malt das Schreckgespenst einer fatalen Leukämie an die Wand; es verführt zur Diagnose ernster Krankheiten wie Sepsis, Typhus und Diphtherie oder kleidet sich in den zitronengelben Mantel eines Icterus. Auch der Eindruck einer hämorrhagischen Scharlach-Nephritis oder einer Appendicitis kann erweckt werden. Selbst mit Keuchhusten und naheliegenderweise mit Parotitis ist das Drüsenfieber zeitweise verwechselt worden.

Ein zweiter Grund ist der, daß der Erreger bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Pfeiffersches Drüsenfieber, lymphämoides Drüsenfieber, Angina mit atypischer Lymphozythämie, Angina mit Lymphoblastose oder lymphoblastische Angina, infektiöse Mononukleose, Monozytenangina, lymphoidzellige Angina, idiopathische Lymphdrüsenschwellungen, akute benigne Lymphoblastose kennzeichneten für einige Autoren identische, für andere scharf zu trennende Krankheitsbilder.

Als E. Pfeiffer im Jahre 1889 sein Drüsenfieber beschrieb, schilderte er eine eng umgrenzte und wohl charakterisierte Infektionskrankheit. In kurzer Zeit fand Pfeiffer weitgehende Anerkennung, aber bald tauchten auch Zweifel an der Einheitlichkeit dieses neuen Symptomenbildes auf. Man sträubte sich vor allem dagegen, die Drüsenschwellungen, die Pfeiffer als führendes Merkmal herausgestellt hatte, als primäre anzusehen und versuchte zu beweisen, daß es sich um sekundäre Lymphadenitiden handele, was bei manchem der damals beschriebenen Fälle sicher richtig war.

Unter den Gegnern ist besonders Hochsinger zu erwähnen. Dieser verglich das Drüsenfieber mit der Scharlachadenitis, bei welcher durch die Drüsenschwellungen unabhängig von der Primärerkrankung der Eindruck einer neuen Krankheit hervorgerufen wird. Trotzdem seien die Drüsenschwellungen sekundär. H. leugnete die Entität des Drüsenfiebers und nahm als Ursache der Drüsenschwellungen eine pyämische Allgemeininfektion, ausgehend vom Nasenrachenraum, an. Hochsinger hat heute seine damalige Ansicht korrigiert.

1908 griff Pfeiffer selbst noch einmal in die Diskussion, die um das Drüsenfieber entbrannt war, ein. Er betonte, daß das Wesen der Krankheit eine Generalisation der Lymphdrüsenschwellungen mit Leber- und Milztumor sei. Das Drüsenfieber sei eine Infektionskrankheit mit stets gleichbleibendem Verlauf. Bei einzelnen vereiterten Drüsen handele es sich stets um sekundäre Prozesse.

Im übrigen wurde es um die Jahrhundertwende in Deutschland bald sehr still um die Pfeiffersche Krankheit. Das lag vor allem an dem Fehlen eines pathognomonischen Symptoms. Wichtige Befunde, besonders von hämatologischer Seite, die in den folgenden Jahren gemacht wurden, wurden nicht mehr mit dem Drüsenfieber in Zusammenhang gebracht und führten deshalb zu einer großen Verwirrung.

So berichtet z. B. Türk 1907 über einen zwanzigjährigen Mann mit Drüsenschwellungen, Milztumor und Angina, der einen ausgesprochen lymphämischen Blutbefund hatte. Seine Diagnose lautete: akute lymphatische Leukämie. Diese prognostisch ungünstige Diagnose wurde durch Heilung widerlegt. Türk nahm bei seinem Patienten eine konstitutionelle Schwäche des Granulocytensystems an und prägte den Ausdruck „lymphatische Reaktion".

1913 trat jedoch Marchand Türks Ansicht entgegen und deutete dessen Fall als besondere Krankheit, ohne indessen auf das Drüsenfieber zurückzugreifen.

1914 beschrieb Hall eine akute Leukämie, die in Heilung überging.

In den angelsächsischen Ländern geriet das von Pfeiffer beschriebene Krankheitsbild nicht so in Vergessenheit. In Amerika wiesen Sprunt und Evans 1920 auf die Sonderstellung der „infectious mononucleosis" hin. Auf Grund ihrer Beobachtungen bei einer Epidemie an der John-Hopkins-Universität kamen sie zu dem Schluß, daß unter den Infektionskrankheiten bei Erwachsenen, die Mononukleose aufweisen, eine Gruppe mit so konstanten Symptomen einhergeht, daß man sie als Kranheitseinheit zusammenfassen dürfe. Einige ähnliche Fälle, aber immer mit Angina, beschrieben Houghton und Bloedorn als akute Lymphoblastose.

Tidy und Daniel sahen 1921 in London eine Epidemie von „glandular fever". Bei einem Kinde, das daran erkrankt war, wurde ein Blutbefund erhoben, der mit einer Lymphomonocytose von 85% alle charakteristischen Zellveränderungen, wie wir sie heute beim Drüsenfieber kennen, zeigte. Den beiden Autoren gebührt damit das Verdienst, das pathognomonische Symptom des Drüsenfiebers erstmalig hervorgehoben zu haben.

In Deutschland, in dem das Drüsenfieber immer mehr der Vergessenheit und Ablehnung anheimgefallen war, wurden ähnliche, mit Lymphomonocytose einhergehende Blutbefunde, zur Aufstellung neuer Krankheitsbegriffe, speziell Anginen herangezogen.

Deussing beschrieb 1918 eine diphtherieverdächtige Angina mit starker Lymphocytose.

1921 veröffentlichte W. Schultz eine Arbeit über „Monocytenanginen". Hrabowski bezweifelte jedoch den Monocytencharakter der beschriebenen Zellen und nannte die Monocytenanginen „Anginen mit atypischer Lymphocythämie".

Brogsitter teilte 1925 Fälle ohne Angina mit der gleichen Blutreaktion als lymphatische Reaktion mit und deutete sie als be-

sondere Form einer septischen Allgemeinreaktion. Gegen den Ausdruck „lymphatische Reaktion", den Türk eingeführt hatte, und der noch heute bei manchen Autoren gebräuchlich ist, wandte sich besonders Schmidtheiny und führte aus, daß es sich bei der sogenannten „lymphatischen Reaktion" um ein klinisch einheitliches Bild handle, für dessen Zustandekommen nicht konstitutionelle Momente von Bedeutung seien.

Glanzmann und andere konnten später zeigen, daß Individuen mit „lymphatischer Reaktion" bei anderen Infekten prompt mit polynukleärer Reaktion reagierten. Ja, es gelang sogar während des Bestehens einer „lymphatischen Reaktion" künstlich eine polynukleäre Leukocytose durch Milchinjektionen hervorzurufen, womit eindeutig der Beweis erbracht war, daß es sich nicht um eine individuelle Reaktionsart, sondern um eine Reizung des lymphatischen Apparates durch eine unbekannte Noxe handeln mußte.

1926 führte Preuss die Bezeichnung Lymphoblastenangina ein. Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete die Zusammenfassung aller Anginaformen mit Lympho- oder Monocytose als Anginen mit reaktiver Vermehrung lymphoider Zellen im Blut durch Schultz und Mirisch im Jahre 1927.

Seit 1928 kann man von allgemeiner Anerkennung des Drüsenfiebers als morbus sui generis sprechen. Größte Verdienste darum erwarben sich Chevalier in Paris, Glanzmann in Bern, Schwarz und Lehndorff in Wien.

Meinungsverschiedenheiten bestehen heute nur noch darüber, ob bestimmte Krankheitsbilder vom Drüsenfieber abzutrennen sind oder nicht. Entscheidend für die Uneinheitlichkeit der Auffassungen ist die Deutung der hämatologischen Befunde. Eine besondere Rolle spielen dabei die Monocyten, was schon in der Namengebung deutlich zum Ausdruck kommt. So prägten z. B. Sprunt und Evans die Bezeichnung „infektiöse Mononukleose" für einen dem Drüsenfieber sehr ähnlichen, wahrscheinlich mit ihm identischen Symptomenkomplex. Der Ausdruck „Monocytenangina", einer Angina mit starker Monocytose und allgemeinen Drüsenschwellungen, wurde nach Beobachtungen von Schultz-Baade gewählt. Schultz hat jedoch in neuerer Zeit seine Befunde korrigiert, indem er einen großen Teil seiner Monocyten als Lymphocyten erkannte, und spricht daher jetzt von lymphoidzelliger Angina.

Die Differenzierung zwischen Monocyten und pathologischen Lymphocytenformen ist mit den heutigen Methoden schwierig, manchmal vollkommen unmöglich. Glanzmann unterscheidet deswegen sichere Monocyten und Monocytoide.

Für das Drüsenfieber ist nach Lehndorff und Schwarz charakteristisch eine Lymphocytose mit Auftreten von hypertrophischen Lymphocyten mit blassem Kern, die oft fälschlich als Monocyten angesprochen wurden, mit jugendlichen Elementen und plasmazelligen Metamorphosen, das bekannte „bunte Blutbild" der Autoren.

Aber auch echte Monocyten kommen beim Drüsenfieber vor.

Lehndorff und Schwarz äußern sich folgendermaßen über das Monocytenproblem: „Es wird noch sehr genauer Untersuchungen bedürfen, um über diese Fragen Sicherheit zu gewinnen, da insbesondere das ganze morphologische und zytogenetische Problem der Monocyten heute wiederum sehr umstritten und in Umarbeitung begriffen ist; daß aber sichere, echte Monocyten im Blut des Drüsenfieberkranken nicht fehlen, geht aus mehreren Arbeiten hervor, in welchen sogar Zahlenangaben über diese Zellen gemacht werden. Das kann nach Glanzmann so erklärt werden, daß infolge einer stärker aufflammenden Virulenz des Erregers des Drüsenfiebers auch das reticuloendotheliale Gerüst der lymphatischen Organe reagiert und zu einer Ausschwemmung reticulo-endothelialer Zellformen führt."

Mit den hämatologischen Besonderheiten, die von einzelnen Autoren hervorgehoben werden, ist die Frage der Zugehörigkeit selbständiger Anginen zu den jeweiligen Blutbefunden eng verknüpft. So will z. B. Naegeli nur auf Grund morphologischer Differenzen im Blutbild jeder einzelnen Anginaform eine gewisse Selbständigkeit einräumen und zwischen lymphocytären Anginen, Plasmazellenanginen und Monocytenanginen unterscheiden.

Auch Rosenthal und Wenckebach trennen allein aus dem Blutbild Monocytenangina, Lymphocytenangina, infektiöse Mononukleose und Drüsenfieber.

Demgegenüber konnte aber Glanzmann bei der Berner Drüsenfieberepidemie alle Übergänge zwischen Plasmazellen, Mono- und Lymphocyten im Blut feststellen und damit beweisen, daß die Aufstellung neuer Krankheitsbegriffe unberechtigt ist.

Trotzdem hält W. Schultz noch heute an der Sonderstellung seiner lymphoidzelligen Angina fest. Er hebt besonders die mangelnde Infektiosität derselben dem Drüsenfieber gegenüber hervor, außerdem das längere Fieber und die fast ausschließliche Beteiligung des Alters zwischen 15 und 25 Jahren wie auch die immer vorhandenen Veränderungen an den Tonsillen. Bei der Differentialdiagnose hält sich W. Schultz an die Pfeifferschen Angaben über das Drüsenfieber, nicht an das von anderen Autoren erweiterte Krankheitsbild.

Schultz wird entgegengehalten, daß bei dem Schittenhelmschen Fall von lymphoidzelliger Angina eine Übertragung vorgekommen sei, und andererseits auch das sporadische Drüsenfieber mangelnde Infektiosität zeige. Wahrscheinlich kommen bei lymphoidzelliger Angina und beim sporadischen Drüsenfieber Erkrankungen in der Umgebung vor, die aber als einfache Angina, Influenza, Grippe usw. gedeutet werden oder unterschwellig verlaufen.

Daß beim sporadischen Drüsenfieber Übertragung vorkommt, konnte neuerdings Hislop zeigen. Er berichtet von einem zehnjährigen Mädchen, das die Krankheit auf ihre Spielkameradin übertrug.

Neben der Überbewertung des Blutbildes findet man auch eine völlige Ablehnung der Bedeutung desselben. Comby z. B. sieht einen prinzipiellen Unterschied zwischen Drüsenfieber der Kleinkinder und

der Erwachsenen, wobei er den gleichen Blutbefund für nebensächlich hält.

Wenn eine allseitige Anerkennung bisher auch noch nicht erreicht wurde, so steht doch heute eine große Zahl namhafter Autoren (Glanzmann, Stepp und Wendt, Becker, Morawitz, Eismayer, Putschar u. a.) zu dem von Lehndorff und Schwarz zitierten Ausspruch:

„Das Krankheitsbild des Drüsenfiebers, so wie wir es heute verstehen, ist entstanden aus dem Nachweis der Zusammengehörigkeit der Pfeifferschen Lymphadenopathie mit den besonderen lymphatischen und monocytären Anginen und mit den atypischen Leukämien und lymphatischen Reaktionen. Verhehlt werden soll jedoch nicht, daß es noch eine Zahl ungeklärter lymphatischer Reaktionen gibt, die nicht zum Bilde des Drüsenfiebers passen."

Der Polymorphismus der Krankheitserscheinungen beim Drüsenfieber bedingt naturgemäß häufig differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Eine ganze Reihe von Krankheiten kann ein dem Drüsenfieber sehr ähnliches Bild liefern. Nur einige seien hier genannt. Als lymphotrope Infekte sind neben der Pfeifferschen Krankheit Rubeolen, Haberfeldsche Zeckenbißkrankheit und Pertussis zu erwähnen. Wichtig ist ferner die Differentialdiagnose zu den Anginen, speziell der mit Plaut-Vincent Flora einhergehenden, zu den Leukämien und der Hodgkinschen Erkrankung. Seltener spielen Agranulocytose, Mumps, Grippe und schließlich Diphtherie eine Rolle.

Wegen ihrer engen Verwandtschaft faßt Glanzmann Rubeolen und Drüsenfieber als „benigne Lymphadenosen" zusammen. Beiden Erkrankungen gemeinsam ist die universelle Lymphdrüsenschwellung, bei den Röteln als Theodorsches Zeichen bekannt.

Aber auch im Blutbild findet sich eine weitgehende Ähnlichkeit. Jedoch geht es nicht an, das Drüsenfieber als Röteln ohne Exanthem zu bezeichnen. Dies muß nach Lehndorff an der Konstanz des Blutbildes mit 5—20% und mehr großen, atypischen Plasmazellen bei den Rubeolen scheitern.

Die Haberfeldsche Zeckenbißkrankheit hat bei uns nur theoretisches Interesse. Sie wurde von Haberfeld bei Arbeitern auf brasilianischen Kaffeeplantagen nach Zeckenbissen beobachtet. Neben Fieber werden zuerst meist Achseldrüsenschwellungen, später universelle Lymphdrüsenschwellungen und eine Blutlymphocytose von 60% und mehr beobachtet. An der Haut findet sich ein stark juckendes Exanthem.

Das Blutbild beim Keuchhusten zeigt oft eine Lymphocytose von 60—70% und Leukocytenzahlen bis zu 200 000 in extremen Fällen. Zum Unterschied vom Drüsenfieber handelt es sich jedoch stets um kleine, völlig normale Lymphocyten. Besonders die thorakale Form des Drüsenfiebers kann zu Verwechslungen mit Pertussis Anlaß geben.

Abgesehen von den Sonderformen, die bereits erwähnt wurden, bestehen im allgemeinen keine Schwierigkeiten in der Abgrenzung der Anginen. Typisch für das Drüsenfieber ist nach E. Schulz (Allen-

stein) das Mißverhältnis zwischen geringem Rachenbefund im Vergleich mit den starken regionären Lymphdrüsenschwellungen. Die Angina kann sogar völlig fehlen oder erst sekundär auftreten, wie Glanzmann, Stepp und Wendt, H. Becker und H. Wendt in vielen Fällen beweisen konnten. W. Schulz glaubt, daß eigentlich jede Angina tonsillaris einer vorbereitenden Schädigung, eines Präinfekts bedarf. Das würde das häufige sekundäre Auftreten von Anginen beim Drüsenfieber erklären. Handelt es sich doch hier um eine Erkrankung des gesamten lymphatischen Apparates, also auch der Tonsillen, vielleicht unter Abschwächung der biologischen Widerstandskraft.

Die Bedeutung der Angina beim Drüsenfieber ist sehr oft überschätzt worden. Eine besondere Rolle spielte dabei die Angina Plaut-Vincent. W. Schultz zeigte, daß auch die Plaut-Vincent Angina relative Lymphomonocytose aufweist. Befunde, die von Zikowski, Friedemann und Elkeles ebenfalls erhoben wurden. Nachdem nun in vielen Fällen bei den Monocytenanginen Plaut-Vincent-Flora gefunden wurde, lag der Schluß nahe, Monocyten- und Plaut-Vincent-Angina als eine Krankheitseinheit aufzufassen.

Zikowski vermutet 1929 zuerst einen Zusammenhang.

1932 berichtet Friedrich Schmerel über 15 Fälle von Angina mit mononukleärer Reaktion. 11 Fälle wiesen Plaut-Vincent-Flora auf; nur 4 waren negativ, angeblich, weil sie zu spät zur Beobachtung kamen. Klinisch fanden sich neben der Angina meist hohes Fieber, multiple Drüsenschwellungen, hohe Monocyten- und Lymphocytenwerte im Blutbild. Schmerel leitet darauf aus seinen Befunden die Identität der beiden Anginen ab.

Friedemann und Elkeles sind der Ansicht, daß nur graduelle Unterschiede zwischen Monocyten- und Plaut-Vincent-Angina bestehen. Sie fassen die Monocytenangina als Allgemeininfektion des lymphatischen und reticulo-endothelialen Systems durch Spirochaeten und fusiforme Stäbchen auf.

Diese Ansicht wird jedoch heute von fast allen Seiten abgelehnt. Die Gründe dafür sind, daß das Drüsenfieber nie mit einer Plaut-Vincent-Angina beginnt, sondern daß diese Angina erst nach Tagen, nach Entwicklung der andern Symptome entsteht, und daß häufig auch bei Gesunden Fusospirillose gefunden wird. Außerdem ist der Nachweis von Plaut-Vincent-Erregern im Blut oder in den Drüsen bei Monocytenanginen niemals geglückt. Man muß daher wohl die Plaut-Vincent-Angina als sekundäre Krankheit, wie andere Anginen auch, ansehen. Interessant ist, daß selbst in den Zikowskischen Fällen von „lymphatischer Reaktion" das sekundäre Auftreten einer Plaut-Vincent-Angina durch erneuten Fieberanstieg beobachtet werden kann.

Unter den Leukämien machen vor allem die akuten lymphatischen Formen differentialdiagnostische Schwierigkeiten. In den meisten Fällen gelingt es natürlich, diese hoffnungslose Krankheit an der fortschreitenden Anämie und dem schweren klinischen Gesamtbild zu erkennen. Manchmal ist es nicht so einfach. Eine ganz beachtliche Zahl

von „lymphatischen Leukämien“ entpuppte sich durch den Ausgang in Heilung als Drüsenfieber. Umgekehrt berichtet Glanzmann über einen Patienten, der alle Symptome des Drüsenfiebers zeigte, bei dem jedoch die Sektion eine akute lymphatische Leukämie ergab. Dieser Kranke hatte bis zuletzt keine Anämie. Vereinzelt kommen jedoch auch bei Drüsenfieber Anämien vor.

Höring berichtet über einen Fall von Monocytenangina, bei dem das Hämoglobin bis auf 50% absank und erst nach sechs Wochen wieder 70% erreichte.

Das Verhalten des Hämoglobins ist offenbar kein absolut sicheres Kriterium, wenn es auch fast immer einen brauchbaren Hinweis zur Diagnose liefert. Als einziges, verhältnismäßig sicheres Diagnostikum neben den Veränderungen des roten Blutbildes ist der Rückgang der Drüsenschwellungen an einzelnen Stellen unter Fortdauer der anderen Krankheitssymptome beim Drüsenfieber zu verwerten. Bei Leukämien kommt nur im terminalen Stadium eine Rückbildung der Drüsen vor. Histologisch lassen sich zwischen beiden Krankheiten keine Unterschiede finden.

Bei Lymphogranulomatose, Mumps und den postgrippösen Drüsenschwellungen läßt sich die Diagnose „Pfeiffersches Drüsenfieber“ fast in allen Fällen durch das Blutbild allein ausschließen. Bei der Diphtherie ist das Blutbild ebenfalls entscheidend. Immer ist eine polynukleäre Leukocytose vorhanden.

Bei der Agranulocytose sind Fehldiagnosen anfangs leicht möglich. Die Schwere des Zustandes und die zunehmende Leukopenie ermöglichen jedoch, bald die richtige Diagnose zu stellen.

Der Erreger des Drüsenfiebers konnte bisher nicht gefunden werden. Angaben über seine Züchtung aus dem Blut oder von den Tonsillen Drüsenfieberkranker haben sich immer als unbrauchbar erwiesen. Größere Beachtung fand die Mitteilung von Nyfeldt, der das Bakterium „Monocytogenes hominis“ aus dem Blut eines an Drüsenfieber Erkrankten gezüchtet haben will. Der Erreger soll ein kleines, bewegliches Stäbchen sein, das am fünften Tage nach der Entfieberung mit Serum von Drüsenfieberpatienten in Verdünnung bis 1 : 250 agglutiniert wird. Eine Bestätigung der Nyfeldtschen Angaben ist aber bis heute ausgeblieben.

Allgemein neigt man der Ansicht zu, daß es sich beim Drüsenfieber um eine Viruserkrankung handelt. In diesem Sinne sind auch die Versuche von Bland zu deuten, der durch Zitratblut bei Kaninchen eine weiter übertragbare Krankheit hervorrufen konnte.

Nach dem Versagen bakteriologischer Methoden zur Diagnose des Pfeifferschen Drüsenfiebers sollte ein Zufall eine wichtige serologische Reaktion aufzeigen. Diese sogenannte Hanganatziu-Deichersche Reaktion ist eine unspezifische Agglutination von Hammelblutkörperchen durch das Blutserum Drüsenfieberkranker. Unspezifische Agglutinationen sind an sich schon lange bekannt. Bereits 1904 berichteten Ballner und von Sagasser über eine Durchbrechung des Spezifitätsgesetzes bei Bakterienagglutination. Sie immunisierten Kaninchen

und Meerschweinchen mit Rosa Hefe und fanden bei den Versuchstieren einen Agglutinationstiter für Typhus und Dysenterie bis zur Höhe von 1 : 1000. Offenbar handelte es sich dabei um eine Steigerung normalerweise im Serum vorhandener Agglutinine.

Die damalige Zeit stand ganz unter dem Eindruck der Ehrlichschen Seitenkettentheorie und Ballner und von Sagasser versuchten, ihre eigenartigen Befunde dieser Theorie anzupassen. Sie nahmen an, daß eine Bakterienart, die nicht durch eine Seitenkette verankert wird, weil keine spezifische Bindung erfolgt, kein homologes Agglutinin hervorrufen kann, sondern nur die Bildung verschiedener, annähernd gleich hochstehender Agglutinine. So fanden sie z. B. bei Tetanusimmunisation einen viel höheren Titer für Typhus als für Tetanus.

1911 teilte Forssmann Aufsehen erregende Versuche mit. Er injizierte Kaninchen Organemulsionen von Meerschweinchen und beobachtete danach das Auftreten von heterospezifischen Antikörpern, Hämolysinen und Hämagglutininen für Hammelerytrocyten. In vielen pflanzlichen und tierischen Stoffen, in der sogenannten Meerschweinchengruppe, zu der auch das Pferd gehört, fanden sich Substanzen, die imstande waren, eine heterospezifische Antikörperbildung auszulösen. Im Gegensatz dazu riefen Stoffe aus der Kaninchengruppe keine unspezifische Antikörperbildung hervor. Bei späteren Untersuchungen stellte sich heraus, daß alle Körper der Meerschweinchengruppe ein Forssmannsches Antigen enthalten, weshalb die Agglutination doch als spezifische anzusehen ist.

1913 entdeckte Rothacker, daß es auch durch Immunisierung von Kaninchen mit Paratyphus- und Gärtnerbazillen gelingt, spezifische Hammelbluthämolysine zu erzeugen.

1920 fanden Friedberger und Jarre eine weitere Ausnahme von dem Spezifitätsgesetz, indem sie gelegentlich bei Immunisierung von Kaninchen mit artfremdem Eiweiß Übergreifen der gebildeten Antikörper auf andere Eiweißarten sahen, was nicht mehr mit der Verwandtschaftsreaktion erklärt werden konnte.

1925 berichtete Hirzfeld, daß es ihm gelungen sei, durch Immunisierung mit Meerschweinchen- und Kaninchenorganen spezifische Agglutinine gegen Scharlachstreptokokken zu erzeugen.

Als unspezifische Antikörperreaktionen seien schließlich noch die Wassermann- und die Weil-Felixsche Reaktion erwähnt.

1926 machte Deicher, unabhängig von Hanganatziu, der schon früher ähnliche Feststellungen gemacht hatte, die Beobachtung, daß das Blutserum von Patienten, die therapeutisch Serum erhalten hatten, artfremde Blutkörperchen stark agglutinierte. Die Reaktion trat am 7.—8. Tage nach der Seruminjektion ein und erreichte am 12.—13. Tage ihren Höhepunkt. Sie war unabhängig von der Art des injizierten Serums und vom Auftreten der Serumkrankheit.

Deicher schildert seine Entdeckung in der Zeitschrift für Hygiene, 1926. Bei einer Patientin, die Diphtherieserum erhalten hatte, wurde am 11. Tage, auf der Höhe der Serumkrankheit, Blut für die

Wassermannreaktion entnommen. Wegen der starken Agglutination der Hammelblutkörperchen konnte die Reaktion jedoch nicht einwandfrei ausgeführt werden. Auf Grund dieser Feststellung wurden jetzt bei 102 Patienten, die Serum erhalten hatten, Agglutinationsversuche gemacht. In 90 Fällen wurde eine deutlich positive Reaktion gefunden. Von den 102 Patienten hatten 42 eine Serumkrankheit. 200 Kontrollseren von Kranken mit Typhus, Scharlach, Masern, Diphtherie, Erysipel, Sepsis, Erythema exsudativum multiforme, Arzneiexanthemen, Tuberkulose, Lues waren negativ oder gelegentlich 1 : 2 positiv.

Zur Ausführung seiner Methode nahm Deicher frisches Hammelblut, dessen Erythrocyten mit 0,85% Kochsalzlösung gewaschen und in 5% Aufschwemmung benutzt wurden. Das Patientenserum wurde inaktiviert. Abgelesen wurde nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur. Neben Hammelerythrocyten wurden auch Blutkörperchen anderer Tierarten verschieden stark agglutiniert. Durch Absättigung der Agglutinine einzelner Erythrocytenarten wurde gezeigt, daß nicht ein unspezifisches, sondern mehrere spezifische Agglutinine vorhanden sind. Ferner wurde die Tatsache gefunden, daß die Agglutinine für artfremde Blutkörperchen zwar nach der normalen Inkubationszeit für Antikörperbildung auftreten, jedoch mit den Eiweißantikörpern nichts zu tun haben.

Hanganatziu hatte das Auftreten von Hämagglutininen bei 12 Patienten, die Pferdeserum erhalten hatten, beobachtet.

K. Meyer fand bei Ausführung von 100 000 Wassermannreaktionen achtmal eine Agglutination der Hammelerythrocyten.

Die Befunde wurden von anderen Autoren bestätigt, nur Kagan sah keinen Unterschied in dem Verhalten der Sera von Kindern, mit und ohne vorherige Seruminjektion. Lediglich bei Serumkrankheit fand er einen erhöhten Titer.

1932 untersuchten Paul und Bunnel Zustände, die ein ähnliches klinisches Bild boten wie die Serumkrankheit (Rheumatoide Erkrankungen, Exantheme aller Art und verschiedene Lymphadenopathien). Unter ihrem Untersuchungsmaterial waren zufällig drei infektiöse Mononukleosen, die überraschend hohe Agglutinationstiter für Hammelerythrocyten hatten. Der höchste Titer lag bei 1 : 1024. In allen andern Fällen, außer bei einer schweren aregenerativen Anämie mit einer Agglutination von 1 : 120, wurde nur ein ganz niedriger Titer festgestellt.

Die Beobachtungen der beiden amerikanischen Autoren erregten überall lebhaftes Interesse und wurden an Hand zahlreicheren Krankenmaterials nachgeprüft.

1933 veröffentlichten Friedemann und Beer ihre Untersuchungen über 19 Fälle von fieberhaften Erkrankungen mit schmierigen Belegen auf den Tonsillen und ausgesprochener Mononukleose im Blut.

Mit Ausnahme eines einzigen Falles waren Lymphdrüsen-, Milz- und Leberschwellung vorhanden. Die Versuche wurden nach der von

Deicher angegebenen Methode ausgeführt. Alle 19 Agglutinationen waren positiv. Der höchste Agglutinationstiter bei den Kontrollseren betrug 1 : 4. Bei 1 : 8 wurde die Reaktion als positiv bezeichnet. Der höchste positive Titer betrug in einem Fall 1 : 128. Die Agglutination trat meist schon früh, einmal bereits am vierten Tage auf. Bei einem Patienten war die Reaktion 47 Tage nach Krankheitsbeginn negativ.

Bei Keuchhusten, Masern, Lues 2, Malaria, Agranulocytose und lymph. Leukämie trat keine Agglutination auf.

Rosenthal und Wenckebach fanden die Reaktion nur positiv in dreizehn anginafreien Fällen von infektiöser Mononukleose, negativ dagegen bei drei Monocytenanginen und bei 10 drüsenfieberähnlichen Fällen. Sie benutzten dies Ergebnis zur Stützung ihrer These, daß infektiöse Mononukleose, Monocytenangina und Drüsenfieber voneinander zu trennen seien. Ihre Technik war von der Deicherschen Methode etwas verschieden. Die Agglutination wurde erst bei über 1 : 16 als positiv angesprochen. Bei Leukämie und Lymphogranulomatose war die H. D. R. stets negativ.

W. Schultz bestätigte die positiven Agglutinationsbefunde bei seinen lymphoidzelligen Anginen.

Das gleiche Ergebnis zeitigten die Untersuchungen von Boveri in 10 Fällen von lymphoidzelliger Angina.

Lehndorff fand bei wenigen Drüsenfieberkranken stets hohe Agglutinationstiter.

Moers-Messmer untersuchte 729 Seren auf Agglutination und Hämolyse von Hammelblutkörperchen. Bei 341 Seren war die Agglutination völlig negativ. 333 Seren agglutinierten in Mengen von 0,25—0,05 ccm (bezogen auf das Gesamtvolumen von 1,75 ccm), 55 in Serumverdünnung von über 0,05 ccm. Von den 55 wirkten 7 noch bei 0,01—0,003 ccm agglutinierend.

Klinisch handelte es sich dabei um zwei lymphoidzellige Anginen, eine frühere Lues, eine Tuberkulose, eine normale Gravidität, eine Gastroenteritis und um einen Gesunden.

Häufig wurde ein Parallelismus zwischen agglutinierenden und hämolysierenden Fähigkeiten des Serums gefunden, was von Davidsohn ebenfalls festgestellt, von K. Meyer jedoch abgelehnt wurde.

Im Archiv für Kinderheilkunde bestätigte P. Dudás die positiven Agglutinationsbefunde bei der Serumkrankheit. Negativ war die H. D. R. bei Morbilli, Variolavakzination und Nirvanolexanthemen.

Auf der Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1936 berichtete Hegler über eine größere Zahl von untersuchten Fällen. Bei 218 katarrhalischen oder follikulären Anginen war die Reaktion negativ. 106 Tonsillarabszesse waren ebenfalls negativ. Nur zwei Tonsillarabszesse waren 1 : 16 bis 1 : 32 positiv. 20 Drüsenfieberfälle zeigten schon vom 3.—4. Tage eine Agglutination von 1 : 64, 1 : 128 und höher. Die Höhe des Titers sagte nichts über die Schwere des Krankheitsverlaufs aus. Fälle von Agranulocytose, Lymphogranulomatose, lymphatischer und myeloischer Leukämie, Masern, Paratyphus, Keuchhusten, Mumps waren völlig negativ. Bei 16 Röteln-

erkrankungen war die höchste Agglutination 1:16 bis 1:32. Diphtherie-Patienten, die Hammelserum erhalten hatten, agglutinierten vorübergehend, am stärksten in der 2. und 3. Woche Hammelblutkörperchen meist bis 1 : 16 und 1 : 32, selten über 1 : 100. Nach Pferdeserum oder Tetanusantitoxin trat Agglutination meist nur bis 1 : 16 oder 1 : 32 auf.

Als letzte Arbeit sei die Veröffentlichung von F. Wolf in der D. M. W. 1937 erwähnt. Der Verfasser hat die H. D. R. bei über 300 Patienten mit den verschiedensten Krankheiten geprüft. Bei 13 Kranken mit lymphämoidem Drüsenfieber konnte er — wie alle Untersucher — die hohen Agglutinationstiter bestätigen. Die anginösen Formen des Krankheitsbildes standen im Vordergrund. Die Agglutinationen lagen zwischen 1 : 128 und 1 : 8192. Noch 2—3 Monate nach Abklingen der klinischen Erscheinungen ließen sich in manchen Fällen erhöhte Titer nachweisen.

300 Kontrollen waren mit folgenden Ausnahmen negativ:

Eine durch Obduktion bestätigte lymphatische Leukämie agglutinierte 1 : 2048. Bei der Kranken waren wiederholt Bluttransfusionen gemacht, die vielleicht die Ursache der stark positiven H. D. R. waren.

Ein sicherer Typhus abdominalis agglutinierte 1 : 512 im Stadium der markigen Schwellung, also zur Zeit stärkster lymphatischer Reaktion.

Mehrere Diphtherien zeigten ebenfalls einen erhöhten Agglutinationstiter. In allen Fällen war Serum gegeben worden.

4 von 20 Scharlachkranken agglutinierten 1 : 64. Ein zwölfjähriger Scharlachpatient mit ausgedehnten Lymphknotenschwellungen agglutinierte sogar 1 : 1024 (Scharlach und Drüsenfieber?).

Mehrfach fanden sich bei den verschiedensten Krankheiten Titer von 1 : 64, bei denen ein Drüsenfieber sicher ausgeschlossen werden konnte.

Wolf hält nach seinen Ergebnissen die H. D. R. für ein sehr gutes diagnostisches Hilfsmittel, sieht die Reaktion aber erst als positiv bei einem Titer von über 1 : 64 an.

Über die Urache der Hämagglutininvermehrung herrscht bis heute keine einheitliche Auffassung.

K. Meyer setzt sich in der Medizinischen Klinik 1933 mit den verschiedenen Ansichten auseinander.

Deicher stellt die Hypothese auf, daß die Lipoideiweißkörper des artfremden Serums zur Entstehung von Lipoidantikörpern, die an der Lipoidhülle der Blutkörperchen angreifen, führen und dadurch die Agglutination vermehren.

Abgesehen davon, daß diese Erklärung nur für die Agglutininvermehrung nach Seruminjektion annehmbar wäre, während beim Drüsenfieber ganz andere Ursachen eine Rolle spielen müßten, ist nicht einzusehen, warum die lipoidreichen Wa. positiven Seren keine Agglutination hervorrufen.

Friedemann und Beer nehmen für das Zustandekommen der Hammelblutantiköperreaktion eine unspezifische Reizung des

R. E. S. an, die zur Steigerung verschiedenartiger Hämagglutinine und Hämolysine führt.

Meyer wendet dagegen ein, daß immunisatorisch gewonnene heterogenetische Hammelblutantisera zwar stark hämolytisch, jedoch nur wenig agglutinierend wirken und stellt außerdem die Frage, warum bei einer unspezifischen Reizung gerade die Hämagglutine so elektiv vermehrt sein sollten, während z. B. die Bakterienagglutine keine Steigerung erführen.

Davidsohn faßt die Agglutination als heterophile Antikörperreaktion im Sinne der Antikörperbildung gegen ein Forssmannsches Antigen, das ja auch im Pferdeserum vorhanden ist, auf.

Die Erklärung ist ebenfalls wenig befriedigend.

Im Hammelserum, welches nach Deicher und Hegler auch Hämagglutininvermehrung hervorruft, ist das Forssmannsche Antigen gar nicht vorhanden. Ferner ist schon erwähnt, daß heterophile Antisera besonders stark hämolytisch, aber kaum agglutinierend wirken. Außerdem weiß man seit langem, daß die heterophilen Antisera nur auf Hammel- und Ziegenblutkörperchen wirken; indessen tritt die Hämagglutininvermehrung gegenüber zahlreichen verschiedenen Blutkörperchen auf.

K. Meyer glaubt an eine Änderung der elektrostatischen Verhältnisse im Blut als Vorbedingung für das Zustandekommen der Agglutination.

Ein Beweis für diese Annahme ist bisher auch nicht erbracht.

Seit April 1933 wurde die H. D. R. regelmäßig im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg ausgeführt, und zwar bei allen Anginen, tonsillären und retrotonsillären Abszessen, beim Pfeifferschen Drüsenfieber und zeitweise bei verschiedenen anderen Krankheiten. Herr Professor Hegler stellte mir die Aufgabe, die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammenzufassen und auszuwerten.

Die Technik der Reaktion fußte im wesentlichen auf den von Deicher gegebenen Vorschriften.

Es wurden 3—4 Tage alte Hammelerythrocyten, die mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen waren, benutzt. Das Patientenserum wurde eine halbe Stunde bei 56 Grad inaktiviert und in einer Verdünnungsreihe mit einer 5%-Aufschwemmung der Erythrocyten zusammengebracht. Die Ablesung erfolgte nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur. Eine Kälteeinwirkung im Eisschrank erübrigte sich, im Gegensatz zur Ansicht der meisten Autoren.

Die Ergebnisse sind in zwei Tabellen zusammengestellt. Die erste Tabelle umfaßt die Unteruchungen vom 3. 4. 1933 bis 3. 4. 1934, die bei 242 Patienten durchgeführt wurden. In der zweiten Tabelle sind 1381 Patienten aufgeführt, die in der Zeit vom 3. 4. 1934 bis 15. 6. 1937 mit der H. D. R. untersucht sind.

Die Notwendigkeit der getrennten Betrachtung in zwei Tabellen ergibt sich daraus, daß ab 3. 4. 1934 eine andere Serumverdünnungsreihe als vorher genommen wurde, um die niedrigen Agglutinationstiter genauer zu erfassen.

Klinische Diagnose	Keine Agglutination	*Agglutination von Hammelblutkörperchen bis zur Verdünnung von:* 1:5	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1:5120	1:10240	Insgesamt 242 Fälle, davon waren:
Angina catarrh. fol. usw.	13	17	25	28	19	9	6	1	—	—	—	—	—	118
Tonsilläre und retrotons. Abszesse	2	2	3	12	4	2	3	—	—	—	—	—	—	28
Plaut-Vincent-Anginen	—	—	3	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	6
Drüsenfieber	—	—	—	—	—	1	1	1	3	1	2	0	1	10
Lymph. Leukämien	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Myel. Leukämien	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Lymphogranulomatosen	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
Agranulocytosen	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Scharlach	1	9	13	5	1	—	1	—	—	—	—	—	—	30
Masern	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Diphtherien	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Mumps	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Grippe	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Verschiedenes	8	7	5	8	4	2	1	—	—	—	—	—	—	35

In den Fällen, wo die H. D. R. mehrfach gemacht wurde, ist in den Tabellen nur der jeweils höchste Titer angegeben.

Klinische Diagnose	Keine Agglutination	*Agglutination von Hammelblutkörperchen bis zur Verdünnung von:* 1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	Insgesamt 1381 Fälle, davon waren:
Angina catarrh. fol. usw.	149	140	250	221	76	30	5	2	—	—	—	—	873
Tonsilläre und retrotons. Abszesse	24	17	37	39	10	5	—	1	—	—	—	—	133
Plaut-Vincent-Anginen	2	3	4	6	2	1	—	1	1	—	—	—	20
Drüsenfieber	—	—	—	—	1	1	5	8	5	5	1	1	27
Lymph. Leukämien.	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	3
Myel. Leukämien	1	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Lymphogranulomatosen	2	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Agranulocytosen	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	3
Scharlach	1	—	—	—	1	2	—	—	—	—	—	—	4
Masern	1	1	2	2	1	2	—	—	—	—	—	—	9
Diphtherien	3	7	23	44	27	13	4	—	1	—	—	—	122
Mumps	—	—	3	1	1	—	—	—	—	—	—	—	5
Grippe	5	3	3	5	1	—	—	—	—	—	—	—	17
Röteln	8	14	15	13	3	—	—	—	—	—	—	—	53
Mischinfektionen	1	2	4	6	3	7	—	—	—	—	—	—	23
Verschiedenes	11	9	16	22	7	5	4	1	1	1	—	—	77
Fragliches Drüsenfieber	—	—	—	—	—	1	—	2	—	1	—	—	4

In den beiden Tabellen sind zusammen 1623 Untersuchungen aufgeführt, und zwar im einzelnen:

991 Anginen
161 tonsilläre und retrotonsilläre Abszesse
26 Plaut-Vincent-Anginen
37 Drüsenfieberfälle
5 lymphatische Leukämien
6 myeloische Leukämien
7 Lymphogranulomatosen
5 Agranulocytosen
34 Scharlachfälle
10 Masernfälle
124 Diphtherien
7 Mumpsfälle
18 Grippefälle
53 Rötelnfälle
23 Mischinfektionen
112 verschiedene Erkrankungen
4 fragliche Drüsenfieberfälle.

Von den 991 Anginen hatten 23 einen Agglutinationstiter von 1 : 64 und darüber. An Hand der Krankengeschichten ließ sich nachweisen, daß in keinem der 23 Fälle ein Drüsenfieber übersehen war. Das bunte Blutbild und die generalisierten Lymphdrüsenschwellungen fehlten immer.

Tonsilläre und retrotonsilläre Abszesse zeigten bei einer Gesamtzahl von 161 in 6 Fällen einen Titer von über 1 : 64. Ein Anhalt für Drüsenfieber bestand nicht. Wie bei den Anginen war die Agglutination 1 : 4 bis 1 : 8 am häufigsten.

Bei 26 Plaut-Vincent-Anginen ergab sich zweimal eine wesentlich erhöhte Agglutination. Beide Patienten hatten vor der Aufnahme Diphtherieserum erhalten.

37 Patienten boten das typische Bild des Drüsenfiebers mit dem bekannten Symptomentrias: Fieber, Lymphomonocytose und allgemeine Lymphdrüsenschwellungen. Es handelte sich stets um sporadisches Drüsenfieber; epidemische Fälle wurden nicht beobachtet.

Zweimal lag der Agglutinationstiter unter 1 : 64. Die H. D. R. wurde bei beiden Patienten erst spät in der Rekonvaleszenz ausgeführt.

5 Kranke agglutinierten 1 : 64. In der Mehrzahl der Fälle waren die Titer jedoch wesentlich höher, einmal 1 : 10 240.

Von den 37 Drüsenfieberkranken hatten 28 eine Angina mit üblicher Mischflora, 6 eine typische Plaut-Vincent-Angina. Bei 3 Patienten bestand keine Angina, höchstens eine leichte Rötung des Rachens.

Milzschwellung wurde 22mal, Leberschwellung 1mal festgestellt.

Ein Exanthem wurde 4mal, einmal mit einem Enanthem, gesehen.

Einmal wurde röntgenologisch eine Vergrößerung der Hilusdrüsen festgestellt. Es handelte sich um die thorakale Form des Drüsenfiebers.

Nach Abklingen der klinichen Erscheinungen waren die Hilusdrüsen erheblich zurückgegangen.

Zweimal wurde eine Conjunctivitis erwähnt; ob es sich um die spezifische, granuläre Drüsenfieberconjunctivitis gehandelt hat, ist aus den Krankengeschichten nicht ersichtlich.

Lymphatische und myeloische Leukämien, Lymphogranulomatosen, Agranulocytosen wurden nur in verhältnismäßig geringer Zahl geprüft. Sie zeigten stets geringe Agglutinationstiter.

34 Scharlachpatienten agglutinierten niedrig, nur einer 1 : 160. Letzterer hatte eine Mischinfektion Scharlach/Masern.

Bei Diphtheriekranken wurde die H. D. R. 124mal gemacht. Titerwerte von 1 : 64 und mehr traten 5mal, und zwar nur nach Seruminjektion auf. Ein erheblicher Unterschied im Titer nach Pferde- oder Hammelserum war nicht zu bemerken.

Masern, Mumps, Grippe und Mischinfektionen zeigten keine Besonderheiten in der Agglutination.

Wegen ihrer engen Verwandtschaft zum Drüsenfieber fanden die Röteln besondere Beachtung. Bei einer Gesamtzahl von 53 Fällen war der Höchsttiter 1 : 16.

Die 23 untersuchten Mischinfektionen verhielten sich in der Agglutination wie die Infektionskomponenten.

In 112 Fällen wurde die Hammelblutantikörperreaktion bei den verschiedensten Krankheitszuständen gemacht, unter anderem auch bei Verletzten, die Anaerobierserum erhalten hatten. Letztere agglutinierten alle nur wenig.

Eine Agglutination von 1 : 64 fand sich in 4 Fällen, bei denen sicher kein Drüsenfieber bestand. Zweimal wurde 1 : 80 agglutiniert, davon einmal bei einem Abort, bei dem kein Blutbild gemacht wurde, und einmal bei einer fieberhaften Erkrankung unbekannter Aetiologie. Blutbild und fehlende Drüsenschwellungen machten ein Drüsenfieber sehr unwahrscheinlich. Viermal war der Titer noch höher als 1 : 80. Es bestand dabei klinisch offenbar der Verdacht auf Drüsenfieber. Eine genauere Untersuchung dieser Fälle ließ sich nicht durchführen, da es sich um von auswärts eingesandtes Blut handelte.

Bei den 4 fraglichen Fällen war die Diagnose nicht eindeutig zu klären. Eine Krankengeschichte sei hier als Beispiel herangezogen.

Am 14. 11. 1936 wurde Ursula H. mit der Einweisungsdiagnose Angina-Plaut-Vincent in das A. K. St. Georg aufgenommen.

Aus der Anamnese ist zu erwähnen, daß die Patientin nie ernstlich krank gewesen ist. Acht Tage vor der Aufnahme erkrankte sie mit Fieber, Hals- und Kopfschmerzen. Der sofort hinzugezogene Arzt machte einen Diphtherieabstrich, der jedoch negativ war. Trotzdem spritzte er auf Grund des klinischen Bildes 10 000 Einheiten Diphtherieserum. Da die Beschwerden der Patientin aber immer stärker wurden, wies der Arzt sie in das Krankenhaus ein.

Aufnahmestatus: Gracil gebaute, 20jährige Patientin in gutem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Oedeme, keine Zyanose und kein Exanthem.

Kopf: Frei beweglich. Pupillen rund, mittelweit, reagieren prompt auf Lichteinfall und Konvergenz. Zunge feucht, etwas belegt. Zähne intakt. Rachen und Tonsillen gerötet, letztere entzündlich geschwollen und mit follikulären Stippchen belegt. Auf der rechten Tonsille gelblicher Belag, der sich aber leicht, ohne zu bluten, abwischen läßt. Schwellung und Druckempfindlichkeit der Lymphknoten am Kieferwinkel. Einzelne Lymphknoten von Bohnengröße im Nacken tastbar. Kein Foetor ex ore.

Hals: Keine Lymphknotenschwellungen. Keine Struma.

Lungen: Normaler Klopfschall. Grenzen gut verschieblich. Vesiculäres Atemgeräusch.

Cor: Normal konfiguriert. Aktion regelmäßig. Töne rein. Puls kräftig und regelmäßig.

Abdomen: Leber und Milz nicht vergrößert. Nierenlager frei. Keine pathologischen Resistenzen. Extremitäten o. B. Reflexe regelrecht.

Diagnose: Angina follicularis, Pfeiffersches Drüsenfieber. Fieber bei der Aufnahme am 14. 11. 39,5 Grad. Fieber am 15. 11. bis auf subfrebile Temperaturen gefallen. Am 16. 11. erneuter Fieberanstieg. Endgültige Entfieberung am nächsten Tag. Wiederholte Abstriche auf Diphtherie und Plaut-Vincent negativ. Blutbild am 16. 11.: 60% Hämoglobin; 10 600 Leukocyten; 3 640 000 Erythrocyten.

Differentialblutbild: Stabkernige Leukocyten 4%; segmentkernige Leukocyten 28%; Lymphocyten 68%. Blutsenkung 36 mm. H. D. R. an diesem Tage 1 : 512 positiv.

Blutbild am 19. 11.: Stabkernige Leukocyten 3%; segmentkernige Leukocyten 22%; Lymphocyten 66%; Monocyten 9%. Entlassung am 21. 11., gebessert zum Kassenarzt. H. D. R. 1 : 256 positiv.

Soweit die Angaben aus der Krankengeschichte.

Das Blutbild legt die Vermutung nahe, daß ein Drüsenfieber vorliegt, wenn auch keine genauere, für die Drüsenfieberdiagnose unerläßliche Ausdifferenzierung der einzelnen Zellformen erfolgt ist. Trotzdem ist hier die Diagnose „Drüsenfieber" nur unter Vorbehalt zu stellen, denn es fehlen die allgemeinen Drüsenschwellungen. In der Krankengeschichte wird der Ausfall der H. D. R. zur Stützung der Diagnose herangezogen. Es besteht aber die Möglichkeit, daß die Seruminjektion den positiven Ausfall der Reaktion veranlaßt hat.

Aus der kritischen Betrachtung der Krankengeschichten ergeben sich einige wichtige Momente. Von Bedeutung ist z. B. der Zeitpunkt, in dem die H. D. R. ausgeführt wird. Der Titer ist meist sofort hoch, kann dann aber auch sehr schnell wieder absinken. In der Mehrzahl der Fälle ist der Titer jedoch über längere Zeit erhöht. Wiederholte Kontrolluntersuchungen sind zu empfehlen, besonders deswegen, weil unspezifisch positive Reaktionen bei den Kontrollen häufig negativ sind.

Die Zahl der Fälle, in denen die H. D. R. versagte, ist klein. Sie wird noch kleiner, wenn man bedenkt, daß sicher ein Teil der unspezifisch positiven Ausfälle durch vorhergehende, abortiv oder uner-

kannt verlaufene Drüsenfiebererkrankungen oder durch den Krankenhausarzt nicht bekannte Seruminjektionen erklärt wird.

Schließlich ist die Heranziehung des ganzen klinischen Bildes immer zweckmäßig und wird die Versager meistens erkennen lassen.

Niemals erreichen die unspezifischen Agglutinationen Titerhöhen, wie sie beim Drüsenfieber durchaus üblich sind. Dementsprechend fällt bei einer Betrachtung der Tabellen sofort eine erhebliche Rechtsverschiebung des Drüsenfiebers auf, Während alle anderen Krankheiten den häufigsten Titer bei 1 : 4 bis 1 : 8 haben, liegt er beim Drüsenfieber bei 1 : 64, besser bei 1 : 128 und darüber.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Ergebnisse mit den Angaben in der Literatur übereinstimmen. Unsere Titerwerte liegen im ganzen etwas höher, was wohl auf technische Unterschiede bei Ausführung der Reaktion zurückzuführen ist.

Nach unseren Beobachtungen möchten wir die H. D. R. als ein wertvolles Hilfsmittel zur Diagnose des Pfeifferschen Drüsenfiebers ansehen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Hegler für seine Anregung und Anleitung zu meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

SCHRIFTTUM.

Ballner und von Sagasser: Über die Bildung von homologen und heterologen Agglutininen im Tierkörper. Archiv für Hygiene, 1904.

Boettger: „Pfeiffersches Drüsenfieber". Dissertation, 1932.

Boveri: Über das Vorkommen heterophiler Antikörper bei lymphoidzelliger Angina. Klinische Wochenschr., 1933, S. 666.

Deicher: Über die Erzeugung heterospezifischer Hämagglutinine durch Injektion artfremden Serums. Zeitschrift für Hygiene, 1926, S. 106 und S. 561.

Domarus: Die Pfeiffersche Krankheit und die lymphatischen Reaktionen. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1933, S. 305.

Dudás: Die H. D. R. im Kindesalter. Archiv für Kinderheilkunde, 1935, Band 103.

Friedmann und *Beer:* Die Hanganatziu-Deichersche Reaktion bei der Angina mit mononukleärer Reaktion (Monocytenangina). Deutsche med. Wochenschr., 1935, S. 440.

Forßmann: Die Herstellung hochwertiger spezifischer Schafshämolysine ohne Verwendung von Schafblut. Biochemische Zeitschrift, 1911, S. 78.

Glanzmann: Das lymphämoide Drüsenfieber, 1930.

Hegler: Praktikum der wichtigsten Infektionskrankheiten, Leipzig 1935. (Sonderformen von Angina.)

— Zur Frage des Pfeifferschen Drüsenfiebers. 15. Sitzungsbericht der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin zu Hamburg, 1932.

— Klinische Erfahrungen mit serologischen Methoden bei Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wschr., 1935, Nr. 12.

— Zur Frage der Hanganatziu-Deicherschen Reaktion. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Hannover am 7. und 8. 2. 1936.

Höring: Beiträge zur Kenntnis der mono-lymphatischen Anginen. Münchener med. Wochenschrift, 1933, Nr. 23.

Kagan: Zur Frage über die Entstehung von heterogenen Antikörpern bei der Serumkrankheit. Zeitschrift für Immunbiologie, 1931, Band 72.

Lehndorff und *Schwarz:* Ergebnisse der Inneren Medizin, Band 42 und 43, 1932.

Lehndorff: Eine diagnostisch wertvolle Serumreaktion bei Drüsenfieber. (Unspezifische Agglutination von Hammelblutkörperchen), Münchener med. Wochenschrift, 1934, Nr. 12.

Meyer: Zur Deutung der abnormen Hämagglutininvermehrung bei menschlichen Seren. Medizinische Klinik, 1933, Nr. 29.

Moers-Messmer: Über den Gehalt menschlicher Blutsera an Antikörpern für Hammelblut und ihre Eignung zur heterogenetischen Komplementbindung. Zeitschrift für Immunitätsforschung, 1934, Band 82, S. 203.

Rosenthal und *Wenkebach:* Die Bedeutung der heterophilen Antikörperreaktion für die Diagnose der infektiösen Mononukleose. Klinische Wochenschrift 1933, S. 499.

Schmerel: Weitere Untersuchungen zur Ätiologie der Anginen mit mononukleärer Reaktion. Med. Klinik, 1932, Nr. 28.

Schulz (Allenstein): Eine Epidemie von Pfeifferschem Drüsenfieber. Münchener med. Wochenschrift, 1933, S. 1009.

Schultz: Sind Pfeiffersches Drüsenfieber und lymphoidzellige Angina identische Krankheitsbilder? Klin. Wochenschr., 1930, Nr. 47.

— Die lymphoidzellige Angina. Zeitschr. für ärztl. Fortbildung, 1933, S. 102.

— Infektionskrankheiten. Leipzig 1936.

Stepp und Wendt: Lymphatische Reaktion und Drüsenfieber. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1930, Nr. 16.

Wendt: Über benigne Lymphadenosen. Med. Klinik, 1931, Nr. 44.

Wolf: Die Hanganatziu-Deichersche Probe beim lymphämoiden Drüsenfieber. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1937, Nr. 3.

LEBENSLAUF.

Am 30. März 1912 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Carl Ludewigs in Hamburg geboren. Nach Absolvierung der Realschule vor dem Lübeckertor besuchte ich zunächst die Oberrealschule auf der Uhlenhorst und später die Oberrealschule Eppendorf. Die Reifeprüfung bestand ich als Externer an der Oberrealschule Bogenstraße im Frühjahr 1931.

Schon als Schüler hatte ich eine ausgesprochene Neigung für die Naturwissenschaften, insbesondere für Chemie. Im Sommer 1931 wandte ich mich daher dem Studium der Chemie an der Hamburgischen Universität zu. Nach zwei Semestern wechselte ich jedoch zur Medizinischen Fakultät hinüber, da ich in meinem bisherigen Studium keine Befriedigung fand.

Im August 1933 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Hamburg. In den klinischen Semestern studierte ich in Hamburg, Freiburg i. Br. und Kiel. Das medizinische Staatsexamen bestand ich in Hamburg im Juni 1936.

Das vorgeschriebene „Praktische Jahr" verbrachte ich im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in Hamburg. Hier bekam ich durch Herrn Prof. Hegler die Anregung zu meiner Arbeit über die Hanganatziu-Deichersche Reaktion.

Am 1. August 1937 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Karl-Heinz Ludewigs.